

Abstract ไทย

วัตถุประสงค์: ศึกษายทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะเอชดีแอลในเลือดสูงยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัด คณะผู้วิจัยทำการถอดรหัสพันธุกรรมยีน 3 ยีน คือ *CETP*, *LIPC* และ *LIPG* ซึ่งสร้างโปรตีน คอเลสเทอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอร์ โปรตีน, เฮปาทิค ไลเปส และ เอนโดทีเลียล ไลเปส ตามลำดับ ในคนไทยที่มีระดับเอชดีแอลในเลือดสูงมากเทียบกับประชากรกลุ่มควบคุม

วิธีดำเนินการวิจัย คณะผู้วิจัยทำการถอดรหัสยีน *CETP*, *LIPC* และ *LIPG* ในส่วนของ exon และ exon-intron junctions เพื่อค้นหาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในคนไทย 64 คนที่มีระดับเอชดีแอล ≥ 2.59 มิลลิโมล/ลิตร (100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และเปรียบเทียบกับผลในประชากรกลุ่มควบคุม 113 คน

ผลการวิจัย ใน coding region ของยีน *CETP* พบมีการเปลี่ยนแปลงที่ไม่เคยมีการรายงานมาก่อน 2 ตำแหน่ง คือ deletion mutation ใน exon 9 (c.785-788 delTCCC หรือ p.Leu262ProfsX31) และ duplication mutation ใน exon 13 (c.1226-1230 dupAGACT หรือ p.Val411ArgfsX6) และพบการเปลี่ยนแปลงที่ไม่เคยมีการรายงานมาก่อนอีก 4 ตำแหน่ง ในส่วนของ *CETP* promoter ได้แก่ 18-bp deletion mutation (g.4989-5006delGGGCGGACATACATATAC) 1 ตำแหน่ง และ point mutations 3 ตำแหน่ง (g.4982G>T, g.4961C>T และ g.4659C>T) ในยีน *LIPC* พบมีการเปลี่ยนแปลงที่ไม่เคยมีการรายงานมาก่อนแบบ missense mutations 2 ตำแหน่ง คือ p.Gly141Ser และ p.Val173Met การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมดังกล่าวไม่พบในกลุ่มควบคุมเลย การทดลองทำ site-directed mutagenesis และศึกษาการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ในระดับเซลล์ พบว่าการเปลี่ยนแปลง 18-bp deletion mutation ที่ *CETP* promoter มีผลทำให้ transcriptional activity ลดลง นอกจากนี้พบการเปลี่ยนแปลงที่พบบ่อยในยีน *CETP* คือ p.Asp459Gly หรือ D459G ที่พบบ่อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มคนไข้ที่มีระดับเอชดีแอลสูงเทียบกับกลุ่มควบคุม (23% และ 4% ตามลำดับ, $P < 0.0001$) สำหรับในยีน *LIPG* ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมใหม่

สรุป คณะผู้วิจัยพบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อนในยีน *CETP* และ *LIPC* ในกลุ่มคนที่มีระดับเอชดีแอลสูง การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในยีน *CETP* และ *LIPC* ทั้งแบบที่พบใหม่และที่มีการรายงานมาก่อน พบได้ประมาณ 1 ใน 3 ของคนที่มีระดับเอชดีแอลสูงดังกล่าว

Abstract

Objective Genetic factors associated with high HDL-cholesterol levels or hyperalphalipoproteinemia are incompletely understood. We resequenced 3 candidate genes, *CETP*, *LIPC* and *LIPG*, which encode cholesteryl ester transfer protein, hepatic lipase, and endothelial lipase, respectively, in Thai subjects with very high levels of HDL-cholesterol compared with healthy controls.

Materials and Methods Sequence variants of the *CETP*, *LIPC* and *LIPG* genes were identified by sequencing the exon and exon-intron junctions in 64 subjects with HDL-cholesterol levels ≥ 2.59 mmol/L (100 mg/dL) and compared with 113 normolipidemic subjects.

Results In the *CETP* gene, we found 2 novel mutations in the coding sequence, a deletion mutation in exon 9 (c.785-788 delTCCC or p.Leu262ProfsX31) and a duplication mutation in exon 13 (c.1226-1230 dupAGACT or p.Val411ArgfsX6). Four other novel mutations in the *CETP* promoter, one deletion mutation (g.4989-5006delGGGCGGACATACATATAC) and 3 point mutations (g.4982G>T, g.4961C>T, g.4659C>T) were also identified. In the *LIPC* gene, 2 novel missense mutations (p.Gly141Ser and p.Val173Met) were found. None of these mutations were found in the control group. Site-directed mutagenesis and functional studies *in vitro* confirmed that the 18-bp deletion mutation in the *CETP* promoter was associated with a reduction in transcriptional activity. One common variant in the *CETP* gene (p.Asp459Gly or D459G) was also found more commonly in the hyperalphalipoproteinemia group compared to the control group (23% vs 4%, respectively, $P < 0.0001$). No rare or novel variants in the *LIPG* gene were identified.

Conclusion Several variants were found in the *CETP* and *LIPC* genes in subjects with high HDL-cholesterol levels. Rare and common variants in the *CETP* and *LIPC* genes contribute to approximately one-third of the Thai subjects with hyperalphalipoproteinemia.